Lane Medical Library

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der Wirkung einiger Narcotica.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen Medicinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Dunzelt,
approb. Arzt aus Berlin.

16. October 1896.

Marburg.
Universitäts-Buchdruckerei (R. Friedrich).
1896.

Meinem lieben Collegen

Rudolf Thielemann

in Freundschaft gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/vergleichendeexp0000vari_o1n6

Von jeher erschien es als ein wichtiges Problem der Pharmakologie, gesetzmässige Beziehungen aufzufinden zwischen Wirkung und Eigenschaften der Arzneimittel. Dazu ist es erforderlich, die gleichartig wirkenden Arzneimittel nach zwei Gesichtspunkten zu vergleichen, nämlich erstens nach der Intensität ihrer Wirkung und zweitens nach ihren sonstigen Eigenschaften. Vergleicht man dann die gewonnenen Resultate und findet, dass die Wirksamkeit eines Mittels gleichmässig wächst oder abnimmt, je nachdem eine bestimmte Eigenschaft in stärkerem oder geringerem Grade auftritt, so ist es wahrscheinlich, dass von dieser Eigenschaft die Wirkung abhängt. Die Auffindung derartiger Beziehungen wird dadurch erleichtert, dass man bei der Untersuchung der betreffenden Mittel die Intensität der Wirkung einerseits und die übrigen Eigenschaften andererseits als Diagramm aufzeichnet. Ergiebt sich dann, dass die Kurve einer Eigenschaft parallel der Wirkungskurve verläuft, so ist es wahrscheinlich, dass durch diese Eigenschaft die Wirkung bedingt ist.

Untersuchungen dieser Art sind z. B. von *Franz Hofmeister* in Prag angestellt worden: Derselbe ermittelte die diuretische Kraft der Salze einerseits und ihre physiologischen Eigenschaften, wie Wasseranziehungsvermögen, Löslichkeit etc. andererseits und stellte aus den gewonnenen Resultaten Beziehungen zwischen Wirkung und Eigenschaften fest.

Eine grosse Gruppe von Arzneimitteln erscheint besonders geeignet, ähnlich wie die Salze, für solche vergleichenden Untersuchungen zu dienen, die Narkotika vom Typus des Alkohols und des Äthers. Die Wirkung dieser sehr grossen, fast unbegrenzten Gruppe ist im wesentlichen die gleiche und in Be-

zug auf bestimmte, leicht festzustellende Funktionsänderungen vergleichbar. Die Körper dieser Gruppe sind daher auch schon mehrfach Gegenstand von Untersuchungen und namentlich von Hypothesen betreffend den Grund der Wirkung gewesen.

So hat man die Wirkung der Narkotika von Ihrem Lösungsvermögen für Fette und fettähnliche Substanzen hergeleitet (*v. Bibra*, *Hermann* u. A.).

Binz [1]) stellte die Hypothese auf, dass die halogenhaltigen Narkotika deshalb von so kräftiger Wirkung seien, weil das aus den betreffenden Verbindungen im Körper sich abspaltende Chlor, Brom oder Jod die Ganglienzellen des Gehirns betäube. Diese Hypothese lässt eine Verallgemeinerung nicht zu, weil es ja auch genug sehr stark wirkende, halogenfreie Narkotika giebt.

Schneegans und *v. Mering* [2]) fanden Beziehungen zwischen Wirkung und Zusammensetzung verschiedener Narkotika aus der Alkoholgruppe auf, wie z. B. bei den tertiären Alkoholen, dass die Äthylgruppen in Beziehung zu der hypnotischen Wirkung ständen.

Ausführlicher sind diese Hypothesen in der Arbeit von *Buchholz* [3]) behandelt.

Bei diesen Untersuchungen wurde aber niemals methodisch den Haupterfordernissen genügt, nämlich einer pharmakologisch richtigen quantitativen Vergleichung der Wirkung. Hierzu sollen meine Untersuchungen im Anschluss an die von *Diehl* [4]) und *Buchholz* Material liefern.

Wenn man die pharmakologische Wirkung eines Narkotikums studieren und verschiedene Narkotika hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirksamkeit mit einander vergleichen will,

---

1) Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmak. Bd VI u. VII.

2) Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und hypnotischer Wirkung. Therapeutische Monatshefte, Juli 1892.

3) Beiträge zur Theorie der Alkoholwirkung. (Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.) Diss. 1895.

4) Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone, Säureamide und Glycerinderivate. (Aus dem pharmakologischen Laboratorium in Marburg.) 1894.

so ist vor allem ein Ziel zu erstreben: Die Stoffe müssen möglichst unzersetzt und in gleicher Menge auf diejenigen Zellenkomplexe des Organismus einwirken, durch deren Betäubung, wie wir annehmen, die Narkose bedingt ist, nämlich auf die Grosshirnganglien. Es scheint mir daher nicht ohne Interesse zu sein, an dieser Stelle in kurzem die Methoden zu besprechen, welche dieses Ziel zu erreichen suchen.

Alle Versuche, bei denen ein Stoff per os gegeben wird, erscheinen von vornherein nicht einwandsfrei. Denn bei dieser Applikation des Narkotikums weiss man gar nicht, welche Menge überhaupt an den Ort ihrer Bestimmung gelangt.

Ein Teil des Mittels kann in der Leber zurückgehalten oder in den Drüsen abgelagert werden. Vor allem aber ist die Zersetzung sowohl im Magendarmkanal als auch überall in den Geweben zu berücksichtigen, die bei den verschiedenen Mitteln, je nach ihrer chemischen Zusammensetzung, in verschiedener Stärke auftritt, sodass durchaus nicht die gleichen Mengen des Giftes auf die Grosshirnganglien zur Einwirkung gelangen.

Auch bei der subkutanen Applikation müssen sich erhebliche Fehlerquellen ergeben. Wenn auch dabei die Zerlegung der Körper von seiten des Magendarmkanals in Wegfall kommt, so ist doch zu berücksichtigen, dass stets ein Teil des Narkotikums durch die Nieren ausgeschieden wird, ehe es seine Wirksamkeit entfaltet, ein anderer Teil wird vielleicht auch durch die Leber und die anderen Drüsen zurückgehalten resp. verändert. Wäre die Resorption der subkutan injicierten Stoffe in allen Fällen die gleiche, so könnte man die erwähnten Fehlerquellen unberücksichtigt lassen. So aber geht die Resorption je nach der Löslichkeit und der chemischen Zusammensetzung der Stoffe verschieden schnell vor sich, und man gelangt bei der Vergleichung ihrer pharmakologischen Wirkung zu falschen Schlüssen.

Alle diese Fehlerquellen glaubte man dadurch umgehen zu können, dass man die zu prüfenden Stoffe direkt ins Blut injicierte.

In den »Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique« (Heft 1, Januar 1896) findet sich eine Arbeit von

Joffroy und *Serveaux*[1]). In dieser stellen sich die Verfasser die Aufgabe, die Giftigkeit der Körper zu messen. Sie bezeichnen nach *Bouchard* als Giftigkeitsäquivalent die Menge eines Giftstoffes, die imstande ist, ein Kilogramm Tier zu töten, und erweitern diesen Satz noch folgendermassen: Das Giftigkeitsäquivalent eines Körpers ist die geringste Menge eines Giftstoffes, die im ganzen auf einmal in das Blut eines Tieres eingeführt, ein Kilogramm Tier tötet. Sie unterscheiden eine experimentelle und eine wahre Giftigkeit. Die wahre oder absolute Giftigkeit kann man nur durch sehr zahlreiche Versuche feststellen, sie ist eben die allergeringste Menge des Stoffes, die gerade noch ein Kilogramm Tier zu töten vermag. Die experimentelle Giftigkeit kann man leichter mit einer geringeren Zahl von Versuchen feststellen, sie ist etwas grösser als die wahre Giftigkeit, da es natürlich sehr schwierig ist mit wenigen Versuchen die kleinste Dosis eines Giftstoffes festzustellen, der ein Tier erliegt. Auch bei dieser Methodik scheint mir eine strenge Vergleichung der pharmakologischen Wirksamkeit der Stoffe nicht möglich. Die Ausscheidung durch die Nieren erzeugt auch hier mehr oder minder grosse Fehlerquellen und darf nicht vernachlässigt werden, da dieselbe je nach der Löslichkeit und chemischen Konstitution des injicierten Stoffes in verschiedener Stärke auftritt. Auf diese Ungenauigkeit weisen auch *Joffroy* und *Serveaux* in ihrer Arbeit selbst hin. Bei flüchtigen Stoffen kommt auch noch die Ausscheidung durch die Lungen in Betracht, die durchaus nicht gering anzuschlagen ist. Bekannt ist der Versuch von *Bernard*, der Tieren Schwefelwasserstoff in die Jugularvene injicierte: Das Gas gelangt ins rechte Herz und von da aus in den Lungenkreislauf, wo es durch die Atmung wieder entfernt wird, ohne Vergiftungserscheinungen zu erzeugen, solange die eingeführten Mengen nicht zu gross sind. Dagegen genügen bekanntlich schon geringe Mengen, um den Tod herbeizuführen, wenn man sie in das Arteriensystem injiciert oder von der Lunge selbst aus beibringt und so die Ausatmung verhindert.

1) Considérations générales sur la recherche de la toxicité.

Bei der Methode, die zu untersuchenden Stoffe ins Blut zu injicieren, ist die willkürliche Annahme vorausgesetzt, dass die auf einmal eingeführte Giftdosis sich dem Blutkreislauf gleichmässig mitteile, in der gesammten Gewebs- und Blutmasse entsprechend verdünnt werde und so auf die Organe, Nervencentren etc. wirke.

Aber auch abgesehen von der schon erwähnten unberechenbaren Ausscheidung während der Dauer bis zum Tode kann das Gift an verschiedenen Orten wie z. B. der Leber, Milz etc. deponirt und festgehalten werden, und zwar nach der Natur des Giftes in ganz verschiedenem Grade, sodass relativ ganz verschiedene, mit einander nicht vergleichbare Bruchteile der eingeführten Giftdosis zur eigentlichen Wirkung auf das Nervensystem gelangen.

Wenn somit nach dieser Methode sehr wohl praktisch verwertbare Resultate über die relative Gefährlichkeit und empirische Giftigkeit diverser Stoffe gefunden werden, so ist sie doch für die Messung der specifischen pharmakologischen Wirkung einer Substanz nur in eingeschränktem Masse zu verwerten.

Zu einer richtigen Vergleichung der pharmakologischen Wirksamkeit der Stoffe gelangt man aber, wenn man die Versuchstiere in Medien von bestimmtem Giftgehalt bringt, der während der Beobachtung konstant erhalten oder in messbarer Weise variiert werden kann, sodass nach längerem Verweilen in dem Medium sich das Versuchstier mit diesem ins Giftgleichgewicht setzt.

Diese Methode ist sehr gut anzuwenden bei gas- und dampfförmigen Stoffen, ihrer hat sich z. B. *P. Bert*[1]) bedient. Er zeigte, dass die Schnelligkeit des Eintritts der Narkose, ihre Tiefe und die Frist, binnen deren bei fortgesetzter Einatmung der Tod erfolgte, in bestimmter Weise an den Procentgehalt der anästhesierenden Dämpfe in der geatmeten Luft gebunden ist. Dasselbe Princip haben zur vergleichenden Untersuchung über die Stärke der narkotischen Wirkung von Äther, Chloroform, Brom-

1) Comptes rendus de l'acad. des sciences 1881—1882.

aethyl etc. auch eine Reihe anderer Autoren befolgt, wie *Cushny*[1]), *Dreser*[2]), *Spencer*[3]), *Kionka*[4]) u. a.

Für nicht flüchtige Stoffe ist ein flüssiges Medium erforderlich. Zahlreiche Versuche dieser Art sind bereits mit Fischen und anderen Versuchstieren angestellt worden, so von *Richet* und seinen Schülern, von denen insbesondere *Georges Houdaille*[5]) uns mit seiner Arbeit hier interessiert.

Ähnliche Versuche sind mit pflanzlichen oder tierischen Zellen, die in wässrigen Medien suspendiert waren, angestellt worden. Hierher gehören die Untersuchungen der Antiseptica durch *Jalan de la Croix*, *Koch* und seine Schüler, *Kitasato*, *Behring*, *Lingelsheim* und viele andere.

In meinen Versuchen, die ich im Anschluss an die Untersuchungen von *Diehl*[6]) angestellt habe, befolgte ich dieselbe Methode, wie dieser. Ich benutzte ebenfalls kleine Kaulquappen von ca. 1½ cm Länge und ausserdem noch bei einem Teil der von mir untersuchten Stoffe kleine Weissfischchen. Auf die nähere Anordnung meiner Versuche werde ich noch weiter unten zu sprechen kommen. In Kürze will ich hier die Vorzüge dieser Untersuchungsmethode erläutern. Die Resorption seitens der Haut resp. der Kiemen der Kaltblüter ist eine gleichmässige. Eine Zerlegung der gelösten Stoffe findet vermutlich kaum statt. So hat Prof. *Meyer* gelegentlich der *Diehl*schen Untersuchungen einiger Sulfone, nachdem er die Tiere tagelang in den betreffenden Lösungen hatte verweilen lassen,

---

1) Über Chloroform- und Äthernarkose. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 28.

2) Über die Zusammensetzung des bei Äthernarkose geatmeten Luftgemenges. Beitrag zur klinischen Chirurgie. X. Ferner: Zur Pharmakologie des Bromäthyls. Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie. 1895.

3) Über den Grad der Äthernarkose im Verhältnis zur Menge des eingeatmeten Ätherdampfes. Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 33. 1894.

4) Über Chloroform- und Äthernarkose. Aus dem pharmakol. Institut der Universität Breslau. Archiv für klinische Chirurgie. 1895.

5) Étude expérimentale et critique sur les nouveaux Hypnotiques. 1893.

6) Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone, Säureamide und Glycerinderivate. Aus dem pharmakolog. Institut zu Marburg. 1894.

die Menge des Sulfons unverändert gefunden. Die Tierchen nehmen also stets eine der Ausscheidung des Stoffes entsprechende neue Menge aus der sie umgebenden Lösung wieder auf, befinden sich daher gleichsam in stetem Gleichgewicht mit derselben. Die Fehlerquellen, die bei der Applikation per os, der subkutanen und intravenösen Injektion resultieren, fallen dabei fast vollständig fort. Als ein weiterer Vorzug muss es betrachtet werden, dass die technischen Schwierigkeiten sehr geringe sind.

Nach welchen Erscheinungen, die das Versuchstier bietet, soll man nun die Wirksamkeit der zu untersuchenden Stoffe vergleichen?

Von vielen Untersuchern wurde der Zeitpunkt und diejenige Dosis des Stoffes zu ermitteln gesucht, bei welcher der Tod des Tieres eintrat. Eine diesbezügliche Untersuchung, die ich schon oben erwähnt habe, ist von *Georges Houdaille*[1]) angestellt worden. Er benutzte kleine Schleihe als Versuchstiere und stellte eine Giftigkeitstabelle der verschiedenen Narkotika auf, indem er zwei Punkte ermittelte, nämlich erstens die geringste Konzentration eines jeden Mittels, welche innerhalb einer Stunde den Tod herbeiführt, und zweitens die grösste Konzentration, die überhaupt nicht mehr giftig wirkt. Ich gebe im folgenden diese Giftigkeitstabelle wieder.

	Dose mortelle en une heure. %	Dose de survie. %
Natr. trichlor. acet.	3,75	1,25
Chloralamid	1,60	0,100
Monochloralantipyrin	0,7	0,150
Bichloralantipyrin	0,65	0,150
Chloralose	0,60	0,018
Chloral	0,50	0,100
Butylchloral	0,12	0,25
Chloralurethan	0,10	0,01
Chloroform	0,04	0,025
Chloralammonium	0,040	0,015
Äthylalkohol	4,00	2,00

1) Étude expérimentale et critique sur les nouveaux Hypnotiques. 1893.

	Dose mortelle en une heure. %	Dose de survie. %
Morph. hydrochlor.	2,50	0,04
Sulfonal	2,00	0,12
Bromkalium	2,00	0,22
Äther	0,55	0,20
Urethan	0,50	0,38
Paraldehyd	0,32	0,18
Amylalkohol	0,10	0,05
Acetophenon	0,025	0,015
Absinth-Essenz	0,0005	0,00025.

Nach *Georges Houdaille* wäre es ein allgemeines Gesetz, dass die in Wasser unlöslichen Narkotika einen höheren Giftigkeitskoëffizienten hätten als die löslichen.

Gleichfalls mit der Giftigkeit verschiedener Mittel hat sich *Chabrié*[1]) beschäftigt.

Er suchte die Menge der von ihm untersuchten Stoffe festzustellen, die imstande war, ein Kilogramm Tier in einer Minute zu töten. Er gelangt schliesslich zu einer Giftigkeitsformel: $x = \frac{P}{p.\,1000} \cdot \frac{1}{T}$

Mit P bezeichnet er das Gewicht des Tieres in Grammen ausgedrückt, mit p das Gewicht des eingeführten Stoffes und mit T die Zeit, die von der Vergiftung an bis zum Tode des Tieres vergeht. Man erhält jedoch nach seinen Untersuchungen nicht bei allen Concentrationen gleichmässige Zahlen für x. Er schlägt daher vor, die Concentrationen so zu regeln, dass die Wirkung weder allzustark noch zu langsam auftritt, und dann den Mittelwert für x aus den Zahlen zu nehmen, die bei irgend einer Concentration die geringsten Differenzen aufweisen.

Gegen die besondere Art der Berechnung der Giftigkeit von *Chabrié* ist einzuwenden, dass der Wert p. T nicht konstant ist. Ich möchte an dieser Stelle auf die *Diehl*sche Arbeit hinweisen, man kann in derselben aus den beigefügten

1) Sur la toxicité des acides tartriques stéréoisomères et sur une formule générale pour mesurer le pouvoir toxique. (Comptes rendus hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences. Paris 1893.)

Diagrammen leicht die verschiedenen Werte für p. T berechnen und wird nicht unerhebliche Differenzen finden. Zwischen welchen Zahlen soll man da das Mittel nehmen? Auch meine Untersuchungen haben ergeben, dass ein solcher Mittelwert p. T nicht ohne Willkür festzustellen ist.

Gegen alle Untersuchungen aber, welche den Tod als Maass für die Wirksamkeit der verschiedenen Mittel nehmen, lässt sich ein gewichtiger Einwand machen. Der Eintritt des Todes ist zwar ein Maassstab für die Giftigkeit im trivialen, aber nicht in dem uns interessierenden wissenschaftlichen Sinne, wo es auf gleichartige und deshalb allein vergleichbare Wirkungen ankommt. Der Tod aber ist durchaus nicht als die Folge einheitlicher Wirkungen zu betrachten. Man kann nicht sagen, ein Stoff ist im pharmakologischen Sinne stärker wirksam als ein anderer, weil er ein Tier in kürzerer Zeit tötet. Der Tod kann ja durch die verschiedensten Ursachen bedingt sein: der eine Stoff wirkt tödtlich durch Herzlähmung, der andere durch Respirationslähmung etc.

Wenn man pharmakologisch untersuchen will, lässt sich demnach die Stärke der Wirkung der verschiedenen Stoffe nicht nach dem Zeitpunkte vergleichen, bei dem der Tod des Tieres eintritt. Vor allem ist dies nicht statthaft bei der Untersuchung der Narkose. Ein naheliegendes Beispiel ist der Vergleich der Wirksamkeit des Chloroforms und des Äthers. Das Chloroform führt bekanntlich den Tod durch Herzlähmung herbei, während der Äther das Circulationssystem nicht wesentlich beeinflusst. Wollte man nun beide Stoffe hinsichtlich ihrer narkotischen Stärke nach dem Zeitpunkte beurteilen, bei dem bei beiden der Tod eintritt, so würde man zu falschen Anschauungen gelangen.

Da wir die Änderung eines bestimmten Organes nicht direkt beobachten und messen können, so können wir uns nur an die Änderung seiner Funktion halten; es muss also eine bestimmte Funktionsänderung verglichen werden. Auch hierbei sind Irrtümer nicht ausgeschlossen, denn die betreffende Funktion kann von verschiedenen Momenten beeinflusst werden. Ein Beispiel hierfür bietet die Diurese, welche durch die ver-

schiedensten Umstände, Wasser- und Salzgehalt des Blutes, Blutdruck, Zustand der Niere etc. beeinflusst wird.

Daher muss man bei der Vergleichung der Stärke der Wirksamkeit zweier Stoffe verlangen, dass man beide nach ganz gleichem Maasse misst, nach Erscheinungen, welche am Versuchstier stets durch dieselben Ursachen bedingt sind. Ein solches gleiches Maass bietet uns bei der Untersuchung der Narkotika das Erlöschen der Sensibilität. Dasselbe tritt, wenn man gleichgrosse Tiere der Wirkung desselben Narkotikums aussetzt, fast gleichzeitig ein und erlaubt uns, neben der Möglichkeit grosser Versuchsreihen, einen Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Narkotika zu ziehen.

Ich folgte bei meinen Untersuchungen der *Diehl*schen Methode, der einige Körper an Kaulquappen untersuchte, und unterscheide, wie er, ein Minimalstadium der Narkose, in dem die Tierchen nicht mehr auf Drehen und Rütteln des Glases reagieren, und ein Maximalstadium, d. h. das Stadium der völligen Narkose, in dem die Tiere auf Druck und Quetschung nicht mehr reagieren und sich mittelst einer Öse aus dem Glasgefäss heben lassen. Auf das Minimalstadium möchte ich weniger Gewicht legen, da es nicht allzu gleichmässig auftritt und auch schwerer zu erkennen ist, dagegen tritt das Maximalstadium sehr präzise auf, sodass ich besonders dieses durch zahlreiche Versuche zu ermitteln suchte. Ausser an Kaulquappen stellte ich bei einigen Körpern auch Versuche an kleinen Weissfischchen an, doch ergaben sich dabei verschiedene Nachteile. Einmal sind diese Tierchen sehr wenig widerstandsfähig, sodann ergeben sich schon bei geringen Grössenunterschieden Differenzen in der Intensität der Narkose, indem mittelgrosse Tiere derselben am spätesten verfallen, während kleine und grosse Tiere früher narkotisiert werden. Bei Benutzung von ca. 4 cm langen Fischchen fand ich, dass die Narkose in ungefähr der gleichen Zeit auftrat, wie bei den Kaulquappen, doch geschah dies auch bei ganz gleich gross gewählten Fischen nie so gleichmässig, wie bei den Kaulquappen, sodass ich letzteren den Vorzug geben möchte. Der Verlauf der Narkose bei Fischen ist folgender: Setzt man die Tiere in die Lösung, so werden sie sofort

unruhig und suchen, indem sie sich aus der Flüssigkeit herausschnellen, zu entwischen. Die Unruhe lässt in stärkeren Lösungen bald nach, das Tierchen hält sich nur mühsam im Gleichgewicht, fällt wohl auch einmal auf die Seite, um sich jedoch sofort wieder in die natürliche Lage zurückzubegeben, es schwimmt dann jedes Mal mit desto grösserer Lebhaftigkeit im Glase herum. Je öfter sich dieser Vorgang wiederholt, desto schwerer fällt es dem Tier, wieder seine natürliche Lage einzunehmen, bis es schliesslich andauernd auf der Seite oder dem Rücken liegen bleibt. Ein jeder Druck, den man auf das Tier, besonders auf das sehr empfindliche Schwänzchen ausübt, lässt es für kurze Zeit emporschnellen, bis die Sensibilität völlig erloschen ist. Charakteristisch ist es, dass die Zahl der Atemzüge, die beim normalen Tier ca. 120 in der Minute beträgt, während der Narkose beträchtlich ansteigt und 200 erreichen kann. Den Verlauf der Narkose bei den Kaulquappen hat *Diehl* in seiner Arbeit genau beschrieben.

Bei der Bereitung der verschiedenen Lösungen der Körper ging ich wie *Diehl* von Normallösungen aus, indem ich in Grammen das Molekulargewicht des betreffenden Stoffes in 1000 ccm Wasser löste. Bei manchen Körpern genügte oft schon eine $^1/_{10}$, ja selbst eine $^1/_{100}$ Normallösung.

Dass man bei vergleichenden Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung verschiedener Stoffe nicht ihre absoluten, sondern ihre Molekulargewichte in Rechnung zieht, ist eigentlich selbstverständlich. Um ein bestimmtes Quantum Alkali zu sättigen bedarf es nicht gleicher Gewichts- sondern gleicher Molekularmengen verschiedener Säuren, und sollen letztere nach ihrer Stärke (Avidität) verglichen werden, so kann es natürlich nur nach Molekularmengen geschehen. Das gleiche muss ebenso auch für vergleichende pharmakologische Untersuchungen gelten, da es sich auch bei ihnen um chemische Wechselwirkung zwischen untersuchter Substanz und Organ handelt. In dieser Weise ist denn auch bei vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen in ausgedehntem Maassstabe verfahren worden, so von *Hugo de Vries* [1]), welcher das Ver-

1) *Pringsheim*s Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik, Bd. 14.

halten lebender Pflanzenzellen gegen Salzlösungen bestimmte. Er brachte geeignete Zellen in Lösungen von verschiedenem Salzgehalt und stellte fest, bei welchem Gehalt die Ablösung des Protoplasma (Plasmolyse) von der Zellwand auftrat.

H. J. Hamburger [1]) untersuchte in gleicher Weise, ob der Plasmolyse ähnliche Erscheinungen an roten Blutkörperchen zu beobachten sind. Er bestimmte den niedersten Salzgehalt, bei welchem ein Austritt von Blutfarbstoff eben noch nicht stattfand.

Auch *Hoffmeister* [2]) hat sich bei seinen einschlägigen Untersuchungen der Normallösungen bedient.

Zum Überfluss hat *Grützner* [3]), anscheinend ohne Kenntnis der erwähnten Untersuchungen, vor kurzem auf diese Methode noch besonders hingewiesen. Er führt ungefähr folgendes aus: »Die Giftigkeit wird bisher meist sehr willkürlich nach dem Gewicht statt nach dem Äquivalentgewicht, der chemischen Einheit, gemessen. Es hat kein wissenschaftliches Interesse zu zeigen, wie giftig ein Gewichtsteil eines Stoffes ist. Man kann aus solchen Versuchen keine Schlüsse ziehen auf die chemischen und toxikologischen Wirkungen an sich. Nur eins kann man bei der Bestimmung der Giftwirkung eines Stoffes als vergleichende Einheit nehmen, nämlich das, was jedem chemischen Stoff eigentümlich ist, die relative Menge, mit welcher er in chemische Beziehung zu anderen Körpern tritt. Man muss daher gleichmolekülige oder äquimolekulare Lösungen mit einander vergleichen, die in der Maasseinheit, z. B. einem Liter, gleichviel chemische Einheiten enthalten, erst dann kann man hoffen, einen Parallelismus zwischen den chemischen und physiologischen Eigenschaften chemisch verwandter Stoffe zu finden.«

Bringen diese Auseinandersetzungen *Grützners* auch nichts Neues, so haben sie doch das Verdienst, diese dem Laien meist nicht ohne weiteres verständlichen Verhältnisse in klarer Weise erläutert zu haben.

1) Archiv für die gesammte Physiologie. 1881.

2) Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Arch. f. exper. Path. und Pharmakologie. XXIV u. f. 1887.

3) Über die Bestimmung der Giftigkeit verschiedener Stoffe. Deutsche med. Wochenschrift. 1893. No. 52.

Aus den Normal- oder $^1/_{10}$-Normallösungen bereitete ich durch Verdünnen mit den berechneten Mengen Wasser solche von geringeren Konzentrationen als 0,09, 0,08 etc. und zwar derart, dass ich für Kaulquappen 20 ccm, für Fischchen 100 ccm Flüssigkeit erhielt. Die Tiere setzte ich gleichzeitig in die verschiedenen, besonders bezeichneten Lösungen; bei einiger Übung kann man eine ziemlich grosse Zahl von Tieren gleichzeitig beobachten. Sodann notierte ich die Zeit, bei der der Beginn der Narkose und die völlige Narkose auftrat. Nach diesem Hauptversuch machte ich zahlreiche Kontrollversuche und notierte gleichfalls die gefundenen Zahlen in Minuten. Dabei beobachtete ich hauptsächlich das Maximalstadium, die völlige Narkose, weil dasselbe, wie ich schon oben erwähnte, die regelmässigsten Zahlen ergab. Da die Abweichungen in den gefundenen Zahlen nicht bedeutend sind, wie aus den Protokollen ersichtlich ist, hielt ich mich für berechtigt, aus ihnen das Mittel zu nehmen, und erhielt so die Durchschnittswerte in Minuten. Den Verlauf der Narkosen aller von mir untersuchten Stoffe zeichnete ich dann als Diagramme auf, wobei die Konzentrationen, in Normallösung ausgedrückt, auf der Abscisse, die Minuten, nach denen die jeweiligen Narkosen eintraten, als Ordinaten eingetragen wurden. Man kann auf diese Weise die Wirksamkeit der untersuchten Stoffe direkt ablesen und erhält einen guten vergleichenden Überblick.

Eigene Versuche.

Aethyl-Urethan $C_2H_5—CO_2—NH_2$.
Molekulargewicht 89. Leicht löslich in Wasser.

Versuche an Kaulquappen (25. Mai).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimalstadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximalstadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,1	3	5. 6. 5. 4. 4. 6.	5,2
0,08	4	7. 9. 7. 6. 8. 6.	7,2
0,06	7	10. 11. 11. 8. 10. 14. 11.	10,7
0,04	13	20. 24. 17. 21.	20,5
0,02	45	—	—
0,01	nach 3 Std. ohne Wirkg.	—	—

Die Tiere erholen sich in frischem Wasser schnell von der Narkose.

Versuche an Fischen (26. Mai).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimalstadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximalstadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,1	2	5. 5. 4. 5. 3. 6.	4,7
0,08	3	8. 8. 9. 7. 9. 8.	8,2
0,06	5	14. 13. 15. 14. 16. 12.	14,0
0,04	10	20. 24. 18. 25.	21,8
0,02	30	nach 2 Std. keine völlige Narkose	—
0,01	—	—	—

Die Tiere erholen sich im frischen Wasser schnell von der Narkose.

Aethyliden-Urethan $CH_3.CH<\begin{matrix}NHCO_2C_2H_5\\NHCO_2C_2H_5\end{matrix}$

In Wasser schwer löslich. Eine $^1/_{10}$ Normallösung ist nur durch Erwärmung herzustellen. Molekulargewicht 204.

Versuche an Kaulquappen (28. Mai).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimalstadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximalstadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,1	1	6. 6. 5. 6. 8. 6.	6,2
0,08	2	8. 7. 8. 7. 9. 8.	7,9
0,06	4	14. 12. 13. 10. 12.	12,0
0,04	8	25. 26. 21. 19. 22.	22,6
0,02	15	52. 44. 50.	48,7
0,01	30	nach 2 Std. keine völlige Narkose	—

Die Tiere erholen sich schnell von der Narkose.

Versuche an Fischen (30. Mai).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,1	0	8. 7. 10. 8. 11. 7.	8,5
0,08	3	15. 20. 16. 14. 18. 15.	16,3
0,05	6	20. 23. 19. 21.	21,0
0,03	20	nach 1 Std. keine völlige Narkose	—
0,02	60	—	—
0,01	ohne Wirkung		—

Die Tiere erholen sich schnell von der Narkose.

Methyl-Urethan $CH_3 — CO_2 — NH_2$.

Molekulargewicht 75. In kaltem Wasser schwer löslich.

Versuche an Kaulquappen (1. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
1,0	2	9. 6. 8. 9. 7. 8.	7,7
0,8	5	13. 12. 10. 12. 9. 14.	11,7
0,6	8	18. 15. 17. 15. 19.	16,8
0,4	11	23. 20. 22. 19.	21,0
0,2	25	nach 1 Std. keine völlige Narkose	—
0,1	55	—	—

Die Tiere erholen sich in frischem Wasser schnell wieder.

Chloralhydrat $C_2Cl_3OH + H_2O$.

Molekulargewicht 165,5. Leicht löslich in Wasser.

Versuche an Kaulquappen (5. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,1	2	11. 10. 9. 8. 9. 9.	9,3
0,08	3	11. 13. 12. 11. 13. 9. 10. 11.	11,4
0,06	4	14. 13. 14. 15. 14. 14.	14,0
0,04	8	15. 15. 20. 21. 22.	18,6
0,02	14	35. 28. 32.	31,7
0,01	40	nach 1 Std. keine völlige Narkose	—

Die Kaulquappen erholen sich schnell von der Narkose.

Versuche an Fischen (8. Juni).

Normal-Lösungen	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,1	0	7. 8. 9. 9. 12. 9. 9. 7. 8. 9. 10.	8,8
0,08	1	9. 12. 15. 8. 9. 15. 15. 10. 10. 12. 12. 14. 14. 12.	12,0
0,06	2	10. 14. 8. 12. 15. 15. 16. 20. 16.	13,7
0,04	5	20. 21. 28. 20. 28.	23,4
0,02	15	nach 2 Std. keine völlige Narkose	—
0,01	40	—	—

Sämtliche Fische gehen zu Grunde.

Bromalhydrat $C_2Br_3OH + H_2O$.
Molekulargewicht 299. Leicht löslich in Wasser.

Versuche an Kaulquappen (9. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,01	0	4. 5. 4. 3. 5. 4.	4,2
0,008	0	6. 7. 6. 5. 7. 6.	6,2
0,006	0	7. 8. 9. 7. 8. 8.	7,9
0,004	2	10. 11. 10. 9. 12.	10,4
0,002	4	27. 29. 26. 24.	26,5
0,001	10	nach 1 Std. keine völlige Narkose	—

Die Tiere vollführen beim Einsetzen in die stärkeren Lösungen krampfhaft schnellende Bewegungen mit dem Schwänzchen, gehen sämtlich zu Grunde.

Versuche an Fischen (11. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,008	0	4. 5. 4. 4. 3. 5.	4,2
0,006	0	5. 5. 4. 6. 5. 5. 6.	5,1
0,004	0	6. 9. 7. 9. 8. 7.	7,7
0,002	2	13. 10. 18. 22.	15,8
0,001	6	40. 50. 43. 48.	45,0
0,0008	15	nach 2 Std. keine völlige Narkose	—

Sämtliche Fische gehen zu Grunde.

Butylchloralhydrat $C_4H_5Cl_3O + H_2O$.
Molekulargewicht 193,5. Leicht löslich in Wasser.

Versuche an Kaulquappen (13. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimalstadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximalstadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,01	0	3. 4. 4. 3. 4. 3.	3,5
0,008	0	5. 5. 7. 5. 4. 5.	5,2
0,006	2	9. 7. 11. 7. 8. 6. 7.	7,9
0,004	3	12. 11. 12. 13. 9. 11.	11,3
0,002	6	18. 14. 15. 17. 18.	16,4
0,001	20	nach 1 Std. keine völlige Narkose	—

Sämtliche Kaulquappen gehen zu Grunde.

Versuche an Fischen (15. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimalstadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximalstadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,01	1	7. 8. 6. 7. 7. 6.	6,9
0,008	1	8. 9. 8. 10. 9. 7.	8,5
0,006	2	11. 11. 13. 9. 12.	11,2
0,004	4	23. 20. 21. 23.	22,0
0,002	30	nach 1 Std. keine völlige Narkose	—
0,001	ohne Wirkung		—

Sämtliche Fische gehen zu Grunde.

Chloralamid $CCl_3CHOHCONH_2$.

Molekulargewicht 192,5.

Versuche an Kaulquappen (16. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,2	6	21. 24. 23. 20. 22. 23. 25. 23. 15. 16. 20.	21,1
0,1	16	55. 50. 56. 54.	53,8
0,08	25	60. 70. 65. 62.	64,3
0,06	35	85. 92. 89.	88,7
0,04	50	115. 126.	120,5
0,02	ohne Wirkung		—

Sämtliche Tiere erholen sich wieder. Stärkere Konzentrationen waren nicht anzuwenden wegen der geringen Löslichkeit des Stoffes. Das Wasserbad durfte nicht in Anwendung gebracht werden, weil sich das Chloralamid in der Hitze zersetzt.

Chloralose $C_8H_{11}Cl_3O_6$.

Molekulargewicht 309,5. In 170 Teilen Wasser löslich.

Versuche an Kaulquappen (18. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,01	15	26. 29. 29. 27.	27,9
0,008	20	40. 49. 45. 51.	46,2
0,006	25	69. 58. 64.	63,7
0,004	30	80. 75. 85.	80,0
0,002	50	nach 2 Std. keine völlige Narkose	—
0,001	ohne Einwirkung		—

Die Tiere erholen sich in frischem Wasser wieder.

Monochlorhydrin $C_3H_5\begin{matrix}OH\\OH\\Cl\end{matrix}$

Molekulargewicht 110,5. (Von *Kahlbaum.*)

Versuche an Kaulquappen (20. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,2	2	7. 4. 6. 6. 5. 6. 8. 5.	5,9
0,1	3	16. 9. 12. 18. 11. 14. 18. 16.	14,3
0,08	5	23. 22. 23. 21. 18. 22.	21,5
0,06	8	35. 39. 34.	36,0
0,04	14	77. 65. 70.	70,7
0,02	30	nach 2 Std. keine völlige Narkose	—

Die Tiere gehen zum Teil zu Grunde.

Dichlorhydrin $C_3H_5\begin{matrix}OH\\Cl\\Cl\end{matrix}$

Molekulargewicht 129. (Von *Kahlbaum.*)

Versuche an Kaulquappen (22. Juni).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,01	0	5. 5. 5½. 5½. 4. 5.	5,0
0,008	0	8. 9. 9. 9. 7. 8. 8. 7.	8,1
0,006	1	11. 14. 12. 11. 12. 13. 10. 13. 9. 13.	11,8
0,004	2	14. 14. 16. 25. 19. 18.	17,8
0,002	6	68. 73. 65.	68,7
0,001	16	nach 2 Std. keine völlige Narkose.	—

Die Tiere gehen zum Teil zu Grunde.

Glycerinaether $C_6H_{10}O_3$.

Molekulargewicht 130. (Von *Schuchardt*. Nach 2maligem Destillieren unter vermindertem Drucke rein.)

Versuche an Fischen (3. Juli).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimalstadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximalstadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,1	0	3. 3. 3½. 4. 4. 4½. 4½.	3,8
0,08	0	9. 7. 9. 11. 10. 10. 7. 7. 8. 10. 9. 10.	8,9
0,06	2	18. 17. 19. 13. 15. 13. 14. 10. 14.	14,8
0,04	5	38. 30. 36. 40. 41.	37,0
0,02	20	nach 2 Std. keine völlige Narkose	—
0,01	schwerfällige Schwimmbewegungen nach 1 Stde.	—	—

Die Tiere erholen sich sehr schnell von der Narkose. Sie vollführen in den Lösungen auffallende krampfhaft schnellende Bewegungen. Die Beweglichkeit erscheint später sehr gehemmt wie bei einer unvollständigen Lähmung. Die Atmung ist schnappend und sehr beschleunigt.

Propylenglycol $C_3H_8O_2$.

Molekulargewicht 76. (Von *Schuchardt*. Siedepunkt nach 2maligem Fraktionieren bei 186° Dichte für 12° C. gleich 1,016 gefunden.)

Versuche an Fischen (10. Juli).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,8	0	3. 2½. 3. 3. 2½. 3.	2,8
0,5	0	9. 7. 6½. 7. 6. 7.	7,1
0,3	1	8. 9. 8. 9. 8½. 8.	8,6
0,2	3	12. 13. 13½. 11. 12. 13.	12,4
0,1	5	nach 1½ Std. keine völlige Narkose	—
0,08	20	—	—

Da mir der zu untersuchende Stoff nur in beschränktem Masse zur Verfügung stand und mir die Kaulquappen fehlten, benutzte ich ganz kleine Fischchen von ca. 2½ cm Länge. Bei denselben tritt die Narkose etwas früher ein als bei den mittelgrossen Fischen. Dagegen gehen sämtliche kleine Fische infolge der Narkose zu Grunde, während sich die grösseren Tiere, wie ich aus einigen Versuchen ermittelte, schnell wieder erholen.

Aethylenchlorhydrin C_2H_4OHCl.

Molekulargewicht 80,5. (Von *Kahlbaum*).

Versuche an kleinen Fischen (15. Juli).

Normal-Lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,8	0	Innerhalb einer Minute	
0,6	0	2. 1½. 2. 1½. 2. 2.	1,8
0,4	1	4. 3. 3½. 4. 3. 4.	3,6
0,2	3	7. 8. 7. 6½. 7½. 7.	7,2
0,1	7	nach 1 Std. keine völlige Narkose	—
0,08	15	—	—

Die Tiere gehen zum grössten Teil zu Grunde.

Aethylenalkohol $C_2H_4(OH)_2$.

Molekulargewicht 62. (Von *Kahlbaum*).

Der Stoff hat nur sehr schwache narkotische Wirkung. Nach stundenlangem Verweilen in reiner Normallösung weisen kleine Fischchen nur eine gewisse Schwerfälligkeit in den Schwimmbewegungen auf.

Des Vergleiches halber prüfte ich zum Schluss einen der schon früher von mir an grösseren Fischen untersuchten Körper, das Aethyl-Urethan an den in der letzten Zeit von mir benutzten kleinen 1½ cm langen Fischchen. Die Narkose tritt bei diesen im allgemeinen etwas früher ein.

Normal-lösung	Zeit bis Eintritt des Minimal-stadiums in Minuten	Zeit bis Eintritt des Maximal-stadiums in Minuten	
		Einzelne Beobachtungen	Mittel-Wert
0,1	2	4. 4. 3½. 4. 3½. 4. 4. 3½.	3,9
0,08	3	6. 6. 7. 7. 7. 6. 5½. 6.	6,2
0,06	6	8. 9. 8. 8. 8. 9.	8,3
0,04	10	13. 10. 11. 10. 11. 10. 10. 12.	11
0,02	Schwache Narkose nach 1 Stunde.	—	—
0,01	—	—	—

Am Schlusse meiner Untersuchungen lasse ich eine kurze Besprechung der von mir gewonnenen Resultate folgen. Ein Blick auf meine Diagramme zeigt, dass die drei am stärksten wirkenden Körper Dichlorhydrin, Bromalhydrat und Butyl-

chloralhydrat sind, und bestätigt die bekannte Thatsache, dass die halogenhaltigen Narkotika von besonders kräftiger Wirkung sind; ihre nachträglich grössere Giftigkeit wird dadurch bewiesen, dass bei den Untersuchungen von Chloralhydrat, Bromalhydrat, Butylchloralhydrat, Monochlorhydrin, Dichlorhydrin und Aethylenchlorhydrin die Tiere an den Folgen der Narkose zu Grunde gingen.

Dagegen widersprechen meine Resultate der von *Houdaille* gemachten Annahme, dass die im Wasser unlöslichen Narkotika einen höheren Giftigkeitskoëfficienten hätten, als die in Wasser löslichen. So ist aus meinen Diagrammen ersichtlich, dass z. B. das Bromalhydrat, ein in Wasser leicht löslicher Körper, eine starke narkotische Wirksamkeit besitzt, während andererseits das Methylurethan, ein in Wasser schwer löslicher Körper, nur eine geringe narkotische Wirksamkeit entfaltet.

Im übrigen stimmen meine Resultate mit den von *Houdaille* gewonnenen überein. Von den von mir untersuchten Körpern finden sich in der von *Houdaille* aufgestellten Giftigkeitstabelle die folgenden:

	Dose mortelle en une heure	Dose de survie
	%	%
Chloralose	0,60	0,018
Chloralhydrat	0,5	0,10
Butylchloral	0,12	0,025
Urethan	0,50	0,38

Durch das Molekulargewicht dividiert und der Zahlengrösse nach geordnet:

Butylchloral	1612,5	7740
Chloralose	515,9	17194,44
Chloralhydrat	331	1655
Urethan	178	234,2

In dieser Reihenfolge finden sie sich auch auf meiner Curventafel der Stärke der Wirkung nach eingezeichnet.

Um die Umzulänglichkeit der *Chabrié*'schen Giftigkeitsformel, $X = \frac{P}{p.\ 1000} \cdot \frac{1}{T}$ darzuthun, gebe ich hier eine Zusammen-

stellung der aus meinen Protokollen berechneten verschiedenen Werte von p. T.

Butylchloralhydrat: 0,035. 0,0416. 0,0474. 0,0452. 0,0328.
Aethyl-Urethan: 0,52. 0,576. 0,642. 0,82.
Aethyliden-Urethan: 0,62. 0,632. 0,72. 0,904. 0,874.
Methyl-Urethan: 7,7. 19,36. 0,08. 8,4.
Chloralhydrat: 0,93. 0,912. 0,84. 0,744. 0,634.
Bromalhydrat: 0,042. 0,0496. 0,0474. 0,0416. 0,053.
Chloralamid: 4,22. 5,38. 5,144. 5,322. 4,82.
Chloralose: 0,279. 0,3696. 0,3822. 0,32.
Monochlorhydrin: 1,18. 1,43. 1,72. 1,86. 2,828.
Dichlorhydrin: 0,05. 0,0648. 0,0708. 0,0712. 0,1374.
Glycerinaether: 0,38. 0,712. 0,888. 1,48.
Propylenglycol: 2,24. 3,55. 2,58. 2,40.
Aethylenchlorhydrin: 0,8. 1,08. 1,44. 1,44.

Weisen auch diese Zahlen bei einzelnen Körpern, wie z. B. Bromalhydrat und Butylchoralhydrat, nur geringe Differenzen auf, so ergeben sich bei anderen, wie z. B. Methyl-Urethan und Glycerinaether, so bedeutende Unterschiede, dass es immerhin willkürlich erscheint, aus ihnen ein Mittel zu nehmen. Die aus der Concentration der Lösung und der Dauer bis zur Wirkung als Coordinaten sich ergebenden Punkte müssten nach der *Chabrié*'schen Formel auf einer gleichseitigen Hyperbel liegen, deren Asymptoten- mit ihren Coordinaten-Achsen zusammenfallen. Das trifft aber für die allerwenigsten Beobachtungsreihen auch nur annähernd zu; ja die zweifellos vorhandene Existenz eines endlichen, wenn auch mitunter sehr kleinen Schwellenwertes der Giftconcentration, bei der überhaupt gar keine Giftwirkung erfolgt, ist ein direkter Beweis gegen die Anwendbarkeit der genannten Formel. Näher kommt man zweifellos der Wahrheit, wenn man in jedem einzelnen Falle versucht, die Wirkungskurve aus den empirisch gewonnenen Beobachtungspunkten zu construieren und event. zu berechnen. Diesen Weg hat *Juckuff*[1]) eingeschlagen. Er untersuchte einige Narkotika hinsichtlich ihrer Wirkung auf rote Blutkörperchen und ermittelte den Zeitpunkt, bei welchem deren Auflösung eintrat. Die gewonnenen Resultate zeichnete

1) Versuche zur Auffindung eines Dosirungsgesetzes. Leipzig 1895.

er als Diagramme in Ordinatensysteme ein und suchte nun für die Curven einen mathematischen Ausdruck zu finden. Zum Teil erhielt er hyperbolische, zum Teil logarithmische Curven.

Mit seinen Schlussfolgerungen dürfte *Juckuff* indess zu weit gegangen sein. Mit den Lebensvorgängen im tierischen Organismus lässt sich nicht mathematisch rechnen, es spielen dabei zu viel Umstände wie Temperatur, Lebenszustand der Zelle etc. eine Rolle, die sich unserer Beobachtung völlig entziehen. Wir beurteilen ja nur nach der Funktionsänderung die Wirkung, die eigentlichen inneren Vorgänge bleiben uns verschlossen. Die Resultate so zahlreicher und z. T. unbekannter Faktoren in einen allgemein giltigen mathematischen Ausdruck fassen zu wollen, erscheint daher von vornherein sehr misslich.

Für meine Untersuchungen hatte ich mir die Aufgabe gestellt, die Stärke der Wirksamkeit einiger Narkotika nach möglichst einwandfreien Methoden zu prüfen und damit einen kleinen Beitrag zur Kenntnis des Wesens der Narkose zu liefern. Weiteren Forschungen fällt die Aufgabe zu, andere Eigenschaften dieser Körper vergleichend zu studieren und wenn möglich Beziehungen zwischen ihnen und der Stärke der narkotischen Wirkung aufzufinden.

Zum Schlusse meiner Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. H. Meyer,

für die Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, *Walter Dunzelt*, ev. Konfession, wurde am 4. Februar 1872 zu Berlin als Sohn des Kgl. Hofzahnarztes Dr. *Emil Dunzelt* und seiner Gattin *Marie*, geb. *Grass*, geboren. Ich besuchte in Berlin das Friedrich-Werdersche Gymnasium bis zur Untersekunda und später, nachdem meine Eltern nach Wiesbaden übergesiedelt waren, das dortige Kgl. Gymnasium, woselbst ich auch im März 1891 die Abiturientenprüfung absolvierte. Ich widmete mich dem Studium der Medizin, und zwar während meiner beiden ersten Semester in Berlin, des dritten bis fünften in Marburg, woselbst ich am Ende des 4. Semesters das Tentamen physicum bestand; im 6. Semester studierte ich wieder in Berlin und vom 7. Semester in Marburg, woselbst ich im prüfungsjahr 1895/96 das Medizinische Staatsexamen, am 31. März 1896 das Examen rigorosum bestand. Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen und Kliniken von: *Hertwig, Waldeyer, Hartmann, Mendel, Kundt, Krabbe, A. W. v. Hofmann, F. E. Schultze, v. Bardeleben, Lewin, Klemperer, Leyden, Gasser, Melde, Külz, Sandmeyer, Strahl, Zincke, Marchand, v. Büngner, Ahlfeld, Küster, Mannkopff, Müller, Meyer, Fraenkel, Uhthoff, Tuczek, Barth, Behring, v. Heusinger, Nebelthau.*

Curven-Tafel.

Der Verlauf der Narkosen ist in Form von Diagrammen aufgezeichnet. Die Concentrationen in Normallösung ausgedrückt, sind auf der Abscisse, die Minuten, nach denen die jeweiligen Narkosen eintraten, auf der Ordinate eingetragen.

1. Methyl-Urethan. 2. Chloralamid. 3. Propylenglycol. 4. Aethylenchlorhydrin. 5. Monochlorhydrin. 6. Glycerinaether. 7. Aethyl-Urethan. 8. Aethyliden-Urethan. 9. Chloralhydrat. 10. Chloralose. 11. Dichlorhydrin. 12. Bromalhydrat. 13 Butylchloralhydrat.

Die mit 1. 2. 5. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. bezeichneten Diagramme sind aus Kaulquappen-Versuchen, die mit 3. 4. 6. bezeichneten Diagramme sind aus Fisch-Versuchen construiert.